

T7791

ALLEN TRANSLATION SERVICE
Translated from French

1

19 European Patent Office

11 Publicn. No. **0 508 848 A1**

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Appl. No.: **92400651.3**

51 Int. Cl.³ **A 61 K 7/48**

22 Appl. date: **03/12/1992**

30 Priority: **03/20/1991 FR 9103393**

43 Date of publicn. of applicn:
10/14/1992 Bulletin 92/42

84 Designated contracting states: **AT BE CH DE DK
ES FR GB GR IT LI NL PT SE**

71 Applicant: **L'OREAL**
14, Rue Royale
F-75008 Paris (FR)

72 Inventor: **Soudant, Etienne**
14, rue Leon Bernard
F-94260 Fresnes (FR)

74 Representative: **Stella-Bourdillon, Bernard et al.,**
CABINET MONY & CIE 29 rue Cambaceres
F-75008 Paris (FR)

54 Cosmetic composition to combat aging of the skin, containing in combination at least one retinoid and at least one dialkyl or trialkylxanthine.

57 Synergic cosmetic composition.

This composition contains in combination in an appropriate cosmetic vehicle at least one retinoid and at least one dialkyl- or trialkylxanthine.

Use to combat the aging of the skin, in particular facial skin.

EP 0 508 848 A1

BEST AVAILABLE COPY

EP 0 508 848 A1

The present invention has as its subject a cosmetic composition intended to combat the aging of the skin with a view to improving its esthetic appearance, containing in combination a retinoid and a dialkyl or trialkylxanthine.

More particularly, the cosmetic composition according to the invention makes it possible to retard the aging of the skin whether it is photo-induced or chronological.

It is in fact known that prolonged exposure to the sun causes and increases the formation of wrinkles, particularly on the face, and has a tendency to cause drying and some roughness of the skin.

In the US patent No. 4,603,146, a method was proposed for retarding the loss of elasticity of the skin consisting of applying to the latter a composition containing an efficacious amount of Vitamin A acid or retinoic acid in an appropriate emollient vehicle.

In the European patent application No. 253,393, the use was moreover proposed of other compounds of the Vitamin A type and of its derivatives, better known by the name "retinoids."

Although originally this term covered only Vitamin A or retinol and its derivatives such as Vitamin A aldehyde, or retinal, or Vitamin A acid, or retinoic acid, it now encompasses a large number of compounds which are covered by this term because they have biological properties identical or similar to those of Vitamin A and its derivatives.

Xanthine derivatives such as caffeine or theophylline are generally used in anti-cellulite compositions, with a view to decreasing the excess fat and thus improve the esthetic appearance of individuals.

After considerable research, surprisingly, it has been observed that by combining a retinoid and a xanthine derivative a particularly pronounced synergy of the anti-aging effect on the skin is obtained.

The various studies that have been carried out on the compositions according to the invention have permitted the unequivocal demonstration of this synergy. They were effectuated by measuring the imperceptible loss of water (ILW) which is known to be well correlated with the keratolytic activity of the retinoids; it has been suggested that the measurement of the ILW could be an in vivo test for the comparison of the efficacy of the retinoids (see P. ELIAS, Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 15, No. 4, pp. 790-809, 1986).

The present invention thus has as its subject a synergic cosmetic composition to combat the aging of the skin, especially the facial skin, with a view to restoring and maintaining its firmness and elasticity, retarding and reversing the loss of collagen fibers, the said composition containing in combination, in an appropriate cosmetic vehicle, at least one compound of the retinoid type and at least one dialkyl- or trialkyl xanthine.

As was indicated above, the retinoids constitute a known class of compounds which includes not only retinol and retinoic acid but also other chemical compounds which, because of the similarity of their biological properties, similar to those of Vitamin A, are likewise considered to be retinoids.

See on this subject the following articles:

- Modulation of Cellular Interactions by Vitamin A and derivatives (Retinoids) De Luca et al., Eds, Vol. 359 of Annals of the New York Academy of Sciences (1981).
- "Structure-Activity Relationships of Retinoids in Hamster Tracheal Organ Culture" B.L. Newton et al., Cancer Research, 40:3413-3425 (October 1980).
- "Arotinoids, a New Class of Highly Active Retinoids", p. Loeliger et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 15:9-15 (1980).

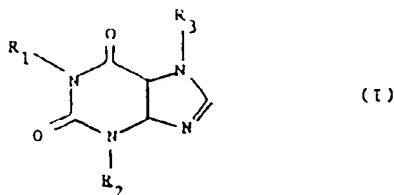
- "Introduction: What is a retinoid?" M.B. Sporn et al., from 1985 Retinoids. Differentiation and disease, CIBA Foundation Symposium, Vol. 113 pp. 1-5.
- "Mechanism of Action of Retinoids", M.B. Sporn et al. from American Academy of Dermatology Proceedings of a Symposium Topical Retinoids: An update, Elias et al. Eds. New York, 1986.
- "New Retinoids With Potential Use in Humans", W. Bollag from Published Symposium Proceedings of Retinoids: New Trends in Research and Therapy., J.H. Saurat, Ed. pp. 274-288 (Karger, Basel 1985), and
- "The Retinoids". Sporn et al, Eds. Vol. 1, Academic Press (1984)

Among the retinoid compounds that are particularly preferred according to the invention may be cited Vitamin A or retinol, Vitamin A aldehyde, or retinal, Vitamin A acid, or retinoic acid, particularly all-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid, retinol derivatives such as the acetate, propionate, or palmitate of retinol and the retinoids described in the following patent applications: FR 2,570,377, EP 199,636, EP 325,540, and EP 402,072.

According to the invention, the retinoid concentration can vary between 0.00001 and 10% by weight relative to the total weight of the composition. However, this concentration can vary depending on the retinoid used.

Thus, when the retinoid is retinol, the concentration is preferably between 0.05 and 10% by weight and more particularly between 0.25 and 2% by weight. When, on the other hand, the retinoid is retinoic acid, the concentration is preferably between 0.001 and 0.3% and more particularly between 0.005 and 0.1%.

As mentioned above, the xanthine derivative is a dialkyl- or trialkylxanthine which can be represented by the following general formula (I)



in which:

R_1 and R_3 represent a hydrogen atom or a C_1 - C_4 alkyl radical, R_1 and R_3 not however being able to represent a hydrogen atom at the same time, and
 R_2 represents a C_1 - C_4 alkyl radical.

Among the compounds of the general formula (I) may be cited in particular 1,3-dimethylxanthine, or theophylline, 3,7-dimethylxanthine, or theobromine, 1,3,7-trimethylxanthine, or caffeine, and 1,7-dimethylxanthine, or paraxanthine.

According to the invention, the dialkyl- or trialkylxanthine is generally present in a concentration of between 0.1 and 5% by weight, and preferably between 1 and 3% by weight relative to the total weight of the composition.

It is however appropriate for good efficacy of the composition, and in particular for a good synergic effect, that the ratio between the compound of the retinoid type and the xanthine derivative be between 0.00001:5 and 10:0.1, the preferred ratio being from 0.05:3 to 10:1.

The cosmetic compositions according to the invention can be in various forms, in particular in the form of lotions, emulsions, anhydrous or aqueous-alcoholic gels, emulsified gels, aerosol foams or also in the form of lipid vesicles based on ionic lipids (liposomes) and/or non-ionic lipids.

When the compositions are in the form of a lotion, that is, more particularly an aqueous solution, they contain a solubilizing agent such as for example sodium benzoate or triethanolamine salicylate in a proportion of between 0.5 and 30% by weight.

When the compositions according to the invention are in the form of an emulsion, they contain in addition to the retinoid and the xanthine derivative:

- 3 to 50% by weight of at least one vegetable, mineral or synthetic oil,
- from 1 to 10% of a fatty alcohol,
- 0.5 to 8% of a C_8 - C_{18} fatty acid,
- 0.5 to 12% of an anionic, non-ionic, or cationic emulsifying agent, the remainder being constituted of water.

Among the vegetable oils may be cited for example sweet almond oil, avocado oil, coconut oil, wheat germ oil, corn oil, olive oil, palm oil, sesame oil, soy oil, argan oil, evening primrose oil, borage oil, essential oils and plant waxes.

Among the mineral oils may be cited for example oil of petrolatum, and among the synthetic oils ethyl and isopropyl palmitates, alkyl myristates such as isopropyl, butyl, and cetyl myristate, hexyl stearate, triglycerides of octanoic and decanoic acids (for example the product sold under the name "MIGLYOL" by the Dynamit Nobel company), cetyl ricinoleate, stearyl octanoate (purcellin oil) and hydroxylated polyisobutene.

Among the fatty alcohols may be cited cetyl alcohol, stearyl alcohol, myristyl alcohol, hydroxystearyl alcohol, oleyl alcohol, isostearyl alcohol, lauryl alcohol, hexadecyl alcohol, ricinoleyl alcohol, behenyl alcohol, erucyl alcohol and 2-octyldodecanol.

Among the fatty acids may be cited stearic acid, myristic acid, palmitic acid, oleic acid, linoleic acid, lauric acid, isostearic acid, hydroxystearic acid, linolenic acid, ricinoleic acid, arachidic acid, behenic acid, erucic acid and the lanolic acids.

Among the emulsifying agents of the anionic, non-ionic or cationic type, those particularly preferred are: the mono- and diesters of glycerol, polyoxyethylenated or not, the esters of sorbitan, polyoxyethylenated or not, sold commercially under the names "TWEEN" and "SPAN" by the ICI company, the polyoxyethylenated fatty alcohols sold under the name "BRJ" by the ICI company, and the polyoxyethylenated fatty acids sold under the name "MIRJ" by the ICI company.

When the compositions are in the form of a clear gel, they can be either anhydrous or aqueous-alcoholic.

When the gels are in the anhydrous form, they contain 5 to 90% of an alcohol such as ethanol and 0.2 to 5% of a gelling agent.

Among the gelling agents may be mentioned in particular the cellulose derivatives such as hydroxyethylcellulose.

When the gels are in aqueous-alcoholic form, they contain:

- 5 to 70% of an alcohol such as ethanol, and
- 0.2 to 3% of a carboxyvinyl polymer such as those sold under the names "CARBOPOL 934, 940, and/or 941," previously neutralized, the remainder being constituted of water.

The compositions according to the invention can also contain other ingredients that are standard for these different types of compositions, such as perfumes, colorants, preservatives, emollients, silicones, antioxidants, UV filters, etc.

The present invention also has as its subject a process for treating the skin, particularly the facial skin, with a view to improving its esthetic appearance and retarding its aging, this treatment consisting of applying a sufficient amount of a cosmetic composition according to the invention to the face twice a day.

In general, the duration of treatment is variable, but it gives quite satisfactory results when it is effectuated for a period of about 4 to 8 weeks, at a rate of two applications daily.

Several examples of cosmetic compositions according to the invention will now be given as an illustration and with no limiting character.

EXAMPLES OF COSMETIC COMPOSITIONS

Example 1

Skin cream in the form of an oil/water emulsion

Retinol	0.25 g
1,3,7-Trimethylxanthine (caffeine)	3.00 g
Glycerol stearate	2.00 g
Sorbitan monostearate with 20 moles ethylene oxide (TWEEN 80)	1.00 g
Cetyl alcohol	0.50 g
Stearic acid	1.40 g
Triethanolamine	0.70
Synthetic perhydrosqualene	24.00 g
Antioxidants	0.10 g
Carboxyvinyl polymer neutralized with triethanolamine "CARBOPOL 940"	0.40 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.5 g
Water	qsp 100.00 g

Example 2

Skin cream in the form of a water-in-oil emulsion

Retinol	2.00 g
1,3,7-Trimethylxanthine (caffeine)	1.00 g
Sorbitan monostearate	5.00 g
Microcrystalline wax	1.00 g
Oil of petrolatum	19.00 g
C ₈ -C ₁₀ fatty acids and C ₁₂ -C ₁₈ fatty alcohols	1.00 g
Gel of organically modified montmorillonite and neutral oil (Triglycerides of caprylic and capric acids)	5.00 g
Antioxidant	0.10 g
Propylene glycol	3.00 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.4 g
Water	qsp 100.00 g

Example 3Skin cream in the form of a water-in-oil emulsion

Retinoic acid (all-trans)	0.10 g
1,3,7-Trimethylxanthine (caffeine)	2.00 g
Magnesium lanolate	14.00 g
Lanolin alcohol	3.60 g
Isopropyl myristate	8.00 g
Paraffin oil	30.00 g
Perhydrosqualene	10.00 g
Ozokerite	4.00 g
Antioxidants	0.10 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.3 g
Water	qsp 100.00 g

Example 4Face cream

Retinoic acid (13-cis)	0.025 g
1,3,7-Trimethylxanthine (caffeine)	3.00 g
Antioxidants	0.10 g
Squalene	20.00 g
Isopropyl myristate	5.00 g
Sodium benzoate	3.00 g
Hydrated disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid	0.10 g
CARBOPOL 940	0.90 g
Polyethylene glycol stearate	3.50 g
Cetyl alcohol	1.21 g
Stearic acid	2.50 g
Preservatives	0.15 g
Demineralized water	qsp 100.00 g

This cream, applied to the face twice a day for 6 weeks, permits a re-firming of the skin and a decrease in wrinkles, especially on the forehead and around the eyes.

Example 5Vesicular dispersion

Retinol	0.05 g
1,3,7-Trimethylxanthine (caffeine)	1.00 g
Polyglyceryl-3 cetyl ether	3.80 g
Cholesterol	3.80 g
Dicetyl phosphate	0.40 g
CARBOPOL 940	0.42 g
Mixture of triglycerides of octanoic and decanoic acids	15.00 g
Hydrated disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid	0.10 g
1N Sodium carbonate qsp pH = 5	
Preservative	0.30 g
Perfume	0.60 g
Water	qsp 100.00 g

Example 6Lotion

Retinoic acid (all-trans)	0.01 g
1,3,7-Trimethylxanthine (caffeine)	1.00 g
Ethyl alcohol	20.00 g
Propylene glycol	5.00 g
Water	qsp 100.00 g

Example 7Gel

Retinol	0.50 g
1,3,7-Trimethylxanthine (caffeine)	1.00 g
Carbomer (Carbopol 980, Goodrich)	0.60 g
Ethyl alcohol	20.00 g
Polyethylene glycol 400	5.00 g
Glycerin	5.00 g
Triethanolamine	0.60 g
Water	qsp 100.00 g

STUDY OF SYNERGIC ACTIVITY

This study was carried out by measuring the imperceptible water loss (IWL)

The measurement of the IWL is carried out using an evaporimeter which is an apparatus that quantitatively determines the evaporation of water, that is, the transportation of water by diffusion, starting from or towards surfaces in contact with the atmosphere.

The transportation of the water by diffusion close to a surface (distance less than 1 cm) is determined by Fick's law:

$$\frac{1}{A} \cdot \frac{dm}{dt} = -D \frac{dp}{dx}$$

where

A = area of surface (m²)

m = weight of water transported (g)

t = time (in hours)

D = 0.0877 gm⁻¹h⁻¹ (1.33x10²Pa)⁻¹ constant relative to the diffusion coefficient

p = partial pressure of water vapor in the air (1.33 x 10²Pa)

X = distance from the surface (m)

This formula indicates that the rate of evaporation dm/dt is proportional to the partial pressure gradient dp/dx and that it can therefore be determined by measuring this gradient.

The evaporimeter uses a combination of two captors. A small area of the skin is delimited by a cylindrical Teflon capsule. The purpose of this capsule is to protect the measurement surface from air currents. At two points A and B, arranged at different distances, is placed a pair of transducers, one being a condenser for measuring the relative humidity, the other a thermistor for measuring the temperature.

Starting from signals collected by this transducer, the instrument first calculates the partial pressure of the water vapor at the two points A and B, then the partial pressure gradient and finally the rate of evaporation (IWL).

The IWL of the following cream (placebo) was calculated by this measurement method:

Perhydrosqualene	20.00 g
Isopropyl myristate	5.00 g
Triethanolamine	0.50 g
Hydrated disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid	0.10 g
CARBOPOL 940	0.40 g
Glycerin	3.00 g
Polyethylene glycol stearate with 20 moles ethylene oxide	1.75 g
Mixture of glyceryl monostearate and polyethylene glycol stearate (50/50).	0.60 g
Cetyl alcohol	0.60 g
Stearyl alcohol	0.60 g
Stearic acid	2.50 g
Antioxidants	3.10 g
Preservatives	0.19 g
Water	q.s.p. 100.00 g

Then the IWL was measured of the same cream containing 0.5% retinol (cream A), then the IWL of the same cream but containing 3% caffeine (cream B) and finally the IWL of the same cream containing a combination of 0.5% retinol and 3% caffeine (cream C).

The results obtained are collected together in Table I, below:

TABLE I

	% Retinol	% Caffeine	IWL
Placebo	0	0	1.3
Cream A	0.5	0	4.1
Cream B	0	3	1.4
Cream C	0.5	3	5.4

CONCLUSION:

Effect of Cream A: 2.8 (4.1 - 1.3)

Effect of Cream B: 0.1 (1.4 - 1.3)

Effect of Cream C: 4.1 (5.4 - 1.3)

The same comparative study was effectuated using on one hand 0.025% retinoic acid (all-trans) (Cream A') and on the other 3% caffeine (Cream B') as well as the combination of 0.025% retinoic acid and 3% caffeine (Cream C').

The results obtained are collected together in Table II, below:

TABLE II

	% Retinoic acid (all-trans)	% Caffeine	IWL
Placebo	0	0	1.3
Cream A'	0.025	0	6.1
Cream B'	0	3	1.4
Cream C'	0.025	3	6.6

CONCLUSION:

Effect of Cream A': 4.8 (6.1 - 1.3)

Effect of Cream B': 0.1 (1.4 - 1.3)

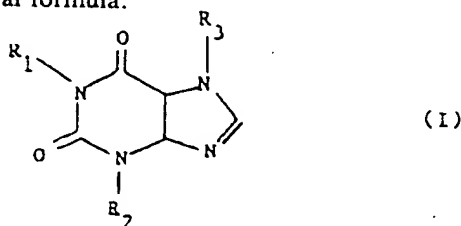
Effect of Cream C': 5.3 (6.6 - 1.3)

As can be observed from Tables I and II, the creams according to the invention, that is, creams C and C', have a pronounced synergic effect since the value of IWL found is higher than the sum of the IWLs of retinol and caffeine on one hand and of retinoic acid and caffeine on the other.

Claims

1. Cosmetic composition to combat the aging of the skin, characterized by the fact that it contains in combination, in an appropriate cosmetic vehicle for application to the skin, at least one retinoid and at least one dialkyl- or trialkylxanthine.
2. Cosmetic composition according to claim 1, characterized by the fact that the retinoid is retinol, all-trans or 13-cis-retinoic acid, retinol acetate, retinol propionate or retinol palmitate.
3. Cosmetic composition according to either of the claims 1 and 2, characterized by the fact that the retinoid concentration is between 0.00001 and 10% by weight relative to the total weight of the composition.
4. Cosmetic composition according to any of the claims 1 to 3, characterized by the fact that the retinoid is retinol and that its concentration is between 0.05 and 10%, preferably between 0.25 and 2% by weight.
5. Cosmetic composition according to any of the claims 1 to 3, characterized by the fact that the retinoid is all-trans or 13-cis retinoic acid and that its concentration is between 0.001 and 0.3%, preferably between 0.005 and 0.1%.

6. Cosmetic composition according to claim 1, characterized by the fact that the dialkyl- or trialkylxanthine corresponds to the following general formula:



in which:

R_1 and R_3 represent a hydrogen atom or a C_1 - C_4 alkyl radical, R_1 and R_3 not however being able to represent a hydrogen atom at the same time, and
 R_2 represents a C_1 - C_4 alkyl radical.

7. Cosmetic composition according to claim 1 or 6, characterized by the fact that the dialkyl- or trialkylxanthine is chosen from the group constituted by: 1,3-dimethylxanthine, 3,7-dimethylxanthine, and 1,3,7-trimethylxanthine and 1,7-dimethylxanthine.
8. Cosmetic composition according to claim 1 or claims 6 and 7, characterized by the fact that the dialkyl- or trialkylxanthine is present in a concentration of between 0.1 and 5% relative to the total weight of the composition.
9. Cosmetic composition according to any of the preceding claims, characterized by the fact that the ratio between the retinoid and the dialkyl- or trialkylxanthine is between 0.00001:5 and 10:0.1.
10. Cosmetic composition according to one of the preceding claims, characterized by the fact that it is in the form of a lotion, emulsion, anhydrous or aqueous-alcoholic gel, emulsified gel, aerosol foam, or in the form of lipid vesicles based on ionic lipids or non-ionic lipids.
11. Cosmetic composition according to any of the preceding claims, characterized by the fact that in addition it contains at least one cosmetic ingredient chosen from among: a perfume, colorant, preservative, emollient, silicone oil, antioxidant or UV filter.

12. Cosmetic process of treating the skin of an individual with a view to improving its esthetic appearance and retarding its aging, characterized by the fact that it consists of applying to the skin, in particular the facial skin, a sufficient amount of a cosmetic composition according to any one of the claims 1 to 11, at the rate of two applications daily for a period of about 4 to 8 weeks.

Application number
EP 92 40 0651

EUROPEAN SEARCH REPORT

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant claims	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. ⁵)
A	WPIL / DERWENT, section Ch, week 8714, AN=87-097724, Derwent Publications Ltd, London, GB; & JP-A-62 045 527 (SHISEIDO K.K.) 02-27-1987 * Summary * ---	1-12	A 61 K 7/48
A	WO-A-9 100 726 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) * Examples 5-6; claims * ---	1-12	
A	EP-A 0 379 367 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) * Claims * ---	1-12	
A	DE-A-1 962 999 (MEYER-HERZOG) * Page 3, paragraph B * ---	1-12	
A	DE-A-1 810 705 (CHEMISCHE WERKE ALBERT) * Claims * ---	1-12	
			TECHNICAL AREAS SEARCHED (Int.Cl.5)
			A 61 K
The present search report has been drawn up for all claims.			
Site of search The HAGUE		Date of completion of search 07/01/1992	Examiner FISCHER, J.P.
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X:	Particularly relevant if taken alone	P:	Intermediate document
Y:	Particularly relevant if combined with another document of the same category	T:	Theory or principle underlying the invention
A:	Technological background	D:	Document cited in the application
O:	Non-written disclosure	L:	Document cited for other reasons
E:	Earlier patent doc. but published on, or after, the filing date	&	Member of same patent family. Corresponding document



⑪ Numéro de publication : **0 508 848 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑮ Numéro de dépôt : 92400651.3

⑮ Int. Cl.⁵ : **A61K 7/48**

⑮ Date de dépôt : 12.03.92

⑮ Priorité : 20.03.91 FR 9103393

⑮ Date de publication de la demande :
14.10.92 Bulletin 92/42

⑮ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL PT SE

⑮ Demandeur : **L'OREAL**
14, Rue Royale
F-75008 Paris (FR)

⑮ Inventeur : **Soudant, Etienne**
14, rue Léon Bernard
F-94260 Fresnes (FR)

⑮ Mandataire : **Stalla-Bourdillon, Bernard et al**
CABINET NONY & CIE 29, rue Cambacérès
F-75008 Paris (FR)

⑮ Composition cosmétique pour lutter contre le vieillissement de la peau contenant en association au moins un rétinol et au moins une dialkyl- ou trialkylxanthine.

⑮ Composition cosmétique synergétique.
Cette composition contient en association dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un rétinol et au moins une dialkyl ou trialkylxanthine.
Utilisation, pour lutter contre le vieillissement de la peau, en particulier de la peau du visage.

EP 0 508 848 A1

La présente invention a pour objet une composition cosmétique destinée à lutter contre le vieillissement de la peau et en vue d'en améliorer son aspect esthétique contenant en association un rétinol et une dialkyl- ou trialkylxanthine.

Plus particulièrement, la composition cosmétique selon l'invention permet de retarder le vieillissement de la peau qu'il soit photo-induit ou chronologique.

On sait en effet qu'une exposition prolongée au soleil provoque et accroît la formation de rides, en particulier sur le visage et a tendance à provoquer un dessèchement et une certaine rugosité de la peau.

Dans le brevet américain n° 4.603.146, il a été proposé une méthode pour retarder la perte d'élasticité de la peau consistant à appliquer sur celle-ci une composition contenant une quantité efficace d'acide de vitamine A ou acide rétinolique dans un véhicule émoullent approprié.

Dans la demande de brevet européen n° 253.393, il a par ailleurs été proposé l'emploi d'autres composés du type de la vitamine A et de ses dérivés plus connus sous le terme de "rétinoïdes".

Bien qu'à l'origine ce terme ne couvrait que la vitamine A ou rétinol et ses dérivés tels que l'aldéhyde de la vitamine A ou rétinol ou encore l'acide de vitamine A ou acide rétinolique, celui-ci englobe maintenant un grand nombre de composés qui sont recouverts par ce terme du fait qu'ils présentent des propriétés biologiques identiques ou similaires à celles de la vitamine A et de ses dérivés.

Les dérivés de xanthine tels que la caféine ou la théophylline sont généralement utilisés dans des compositions anti-cellulitiques, ceci en vue de diminuer les surcharges graisseuses et ainsi améliorer l'aspect esthétique des personnes.

Après d'importantes recherches et de façon surprenante, on a constaté qu'en associant un rétinol et un dérivé de xanthine, on obtenait une synergie particulièrement prononcée de l'effet anti-vieillessement de la peau.

Les différentes études qui ont été réalisées sur les compositions selon l'invention ont permis de mettre en évidence de façon non contestable cette synergie. Celles-ci ont été effectuées en mesurant la perte insensible en eau (PIE) dont on sait qu'elle est bien corrélée avec l'activité kératolytique des rétinoliques et qu'il a été suggéré que la mesure de la PIE pouvait être un test in vivo pour comparer l'efficacité des rétinoliques (voir P. ELIAS, Journal of the American Academy of Dermatology, 1986, Vol. 15, n° 4 pp.797-809).

La présente invention a donc pour objet une composition cosmétique synergétique pour lutter contre le vieillissement de la peau, en particulier de la peau du visage, en vue de lui redonner et maintenir sa fermeté et son élasticité, en retardant et en inversant la perte en fibres de collagène, ladite composition contenant en association, dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un composé du type rétinol et au moins une dialkyl- ou trialkylxanthine.

Comme ceci a été indiqué ci-dessus, les rétinoliques constituent une classe de composés connus qui comprend non seulement le rétinol et l'acide rétinolique, mais également d'autres composés chimiques qui, du fait de la similarité de leurs propriétés biologiques proches de celles de la vitamine A, sont également considérés comme étant des rétinoliques.

Voir à ce sujet les articles suivants :

- Modulation of Cellular Interactions by Vitamin A and derivatives (Retinoids) De Luca et al., Eds, Vol. 359 of Annals of the New-York Academy of Sciences (1981).
- "Structure-Activity Relationships of Retinoids in Hamster Tracheal Organ Culture" B.L. Newton et al., Cancer Research, 40:3413-3425 (Octobre 1980),
- "Retinoids, a New Class of Highly Active Retinoids", p. Loeliger et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 15:9-15 (1980),
- "Introduction : What is a retinoid ?" M.B. Sporn et al., from 1985 Retinoids, Differentiation and Disease, CIBA Foundation Symposium, Vol.113 pp.1-5,
- "Mechanism of Action of Retinoids", M.B. Sporn et al. from American Academy of Dermatology Proceedings of a Symposium Topical Retinoids : An update, Elias et al. Eds. New-York, 1986,
- "New Retinoids With Potential Use in Humans", W. Bollag from Published Symposium Proceedings of Retinoids : New Trends in Research and Therapy., J.H. Saurat, Ed. pp.274-288 (Karger, Basel 1985), et
- "The Retinoids", Sporn et al, Eds. Vol. 1, Academic Press (1984).

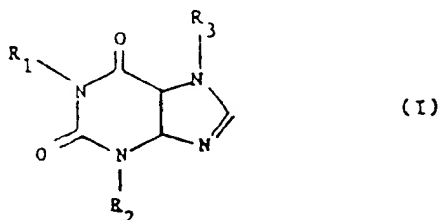
Parmi les composés rétinoliques particulièrement préférés selon l'invention, on peut notamment citer la vitamine A ou rétinol, l'aldéhyde de vitamine A ou rétinol, l'acide de la vitamine A ou acide rétinolique, en particulier l'acide all-trans rétinolique et l'acide 13-cis rétinolique, les dérivés de rétinol tels que l'acétate, le propionate ou le palmitate de rétinol et les rétinoliques décrits dans les demandes de brevets suivantes : FR 2.570.377, EP 199.636, EP 325.540 et EP 402.072.

Selon l'invention, la concentration en rétinol peut varier entre 0,00001 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition. Toutefois, cette concentration peut varier en fonction du rétinol utilisé.

Ainsi, lorsque le rétinol est le rétinol, la concentration est de préférence comprise entre 0,05 et 10 % en

poids et plus particulièrement entre 0,25 et 2 % en poids. Lorsque par contre le rétinol est l'acide rétinolique, la concentration est de préférence comprise entre 0,001 et 0,3 % et plus particulièrement entre 0,005 et 0,1 %.

Comme mentionné ci-dessus, le dérivé de xanthine est une dialkyl- ou trialkylxanthine, qui peut être représentée par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

R_1 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_4 , R_1 et R_3 ne pouvant toutefois représenter simultanément un atome d'hydrogène, et

R_2 représente un radical alkyle en C_1-C_4 .

Parmi les composés de formule générale (I), on peut notamment citer la 1,3-diméthylxanthine ou théophylline, la 3,7-diméthylxanthine ou théobromine, la 1,3,7-triméthylxanthine ou caféine et la 1,7-diméthylxanthine ou paraxanthine.

Selon l'invention, la dialkyl- ou trialkylxanthine est généralement présente à une concentration comprise entre 0,1 et 5 % en poids et de préférence entre 1 et 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Il convient toutefois, pour une bonne efficacité de la composition et en particulier pour un bon effet de synergie, que le rapport entre le composé de type rétinol et le dérivé de xanthine soit compris entre 0,00001:5 et 10:0,1, le rapport préféré étant de 0,05:3 à 10:1.

Les compositions cosmétiques selon l'invention peuvent se présenter sous diverses formes, notamment sous forme de lotions, d'émulsions, de gels anhydres ou hydroalcooliques, de gels émulsionnés, de mousses aérosols ou encore sous forme de vésicules lipidiques à base de lipides ioniques (liposomes) et/ou de lipides non ioniques.

Lorsque les compositions se présentent sous forme d'une lotion, c'est-à-dire plus particulièrement d'une solution aqueuse, elles contiennent un agent solubilisant tel que par exemple du benzoate de sodium ou encore du salicylate de triéthanolamine dans une proportion comprise entre 0,5 et 30 % en poids.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'une émulsion, elles contiennent en plus du rétinol et du dérivé de xanthine :

- de 3 à 50 % en poids d'au moins une huile végétale, minérale ou synthétique,
- de 1 à 10 % d'un alcool gras,
- de 0,5 à 8 % d'un acide gras en C_8-C_{18} ,
- de 0,5 à 12 % d'un agent émulsionnant anionique, non ionique ou cationique, le reste étant constitué par de l'eau.

Parmi les huiles végétales, on peut citer par exemple l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile de coco, l'huile de germe de blé, l'huile de maïs, l'huile d'olive, l'huile de palme, l'huile de sésame, l'huile de soja, l'huile d'argan, l'huile d'onagre, l'huile de bourrache, les huiles essentielles et les cires végétales.

Parmi les huiles minérales, on peut citer par exemple l'huile de vaseline, et parmi les huiles synthétiques, les palmitates d'éthyle et d'isopropyle, les myristates d'alkyle tels que le myristate d'isopropyle, de butyle, de cétyle, le stéarate d'hexyle, les triglycérides des acides octanoïque et décanoïque (par exemple le produit vendu sous la dénomination de "MIGLYOL" par la Société DYNAMIT NOBEL), le ricinoléate de cétyle, l'octanoate de stéaryle (huile de purcellin) et le polyisobutène hydroxylié.

Parmi les alcools gras, on peut citer l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'alcool myristique, l'alcool hydroxystéarylique, l'alcool oléique, l'alcool isostéarylique, l'alcool laurylique, l'alcool hexadécylique, l'alcool ricinoléique, l'alcool bénylique, l'alcool érucylique et le 2-octyl dodécanol.

Parmi les acides gras, on peut mentionner l'acide stéarique, l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide laurique, l'acide isostéarique, l'acide hydroxystéarique, l'acide linoléique, l'acide ricinoléique, l'acide arachidique, l'acide bénylique, l'acide érucylique et les acides lanoliques.

Parmi les agents émulsionnants du type anionique, non-ionique ou cationique, ceux particulièrement préférés sont : les mono- et diesters du glycérol polyoxyéthylénés ou non, les esters du sorbitan polyoxyéthylénés

ou non, les esters du sorbitan polyoxyéthylénés ou non, commercialisés sous les dénominations de "TWEEN" et de "SPAN" par la Société I.C.I., les alcools gras polyoxyéthylénés vendus sous la dénomination de "BRIJ" par la Société I.C.I. et les acides gras polyoxyéthylénés vendus sous la dénomination de "MIRJ" par la Société I.C.I..

5 Lorsque les compositions se présentent sous forme d'un gel limpide, elles peuvent être soit anhydre, soit hydroalcoolique.

Lorsque les gels sont sous forme anhydre, ils contiennent de 5 à 90 % d'un alcool tel que l'éthanol et de 0,2 à 5 % d'un agent gélifiant.

10 Parmi les agents gélifiants, on peut notamment mentionner les dérivés de la cellulose tels que l'hydroxyéthylcellulose.

Lorsque les gels se présentent sous forme hydroalcoolique, ils contiennent :

- de 5 à 70 % d'un alcool tel que l'éthanol, et

- de 0,2 à 3 % d'un polymère carboxyvinyle tel que ceux vendus sous les dénominations de "CARBOPOL 934, 940 et/ou 941", préalablement neutralisés, le reste étant constitué par de l'eau.

15 Les compositions selon l'invention peuvent également contenir d'autres ingrédients conventionnels pour ces différents types de compositions tels que des parfums, des colorants, des agents conservateurs, des émulsifiants, des silicones, des antioxydants, des filtres U.V., etc.

La présente invention a également pour objet un procédé de traitement de la peau en vue d'améliorer son aspect esthétique et retarder son vieillissement, en particulier de la peau du visage, ce traitement consistant à appliquer sur le visage, deux fois par jour, une quantité suffisante d'une composition cosmétique selon l'invention.

De façon générale, la durée du traitement est variable mais celui-ci donne des résultats tout à fait satisfaisants lorsqu'il est effectué pendant une période d'environ 4 à 8 semaines, à raison de deux applications journalières.

25 On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples des compositions cosmétiques selon l'invention.

EXEMPLES DE COMPOSITIONS COSMETIQUES

30 Exemple 1

Crème de soins sous forme d'une émulsion Huile-dans-l'Eau

35	Rétinol.....	0,25 g
	1,3,7-triméthylxanthine (caféine)	3,00 g
	Stéarate de glycérol.....	2,00 g
40	Monostéarate de sorbitan à 20 moles	
	d'oxyde d'éthylène (TWEEN 80).....	1,00 g
	Alcool cétylique.....	0,50 g
45	Acide stéarique.....	1,40 g
	Triéthanolamine.....	0,70 g
	Perhydrosqualène de synthèse.....	24,00 g
	Antioxydants.....	0,10 g
50	Polymère carboxyvinyle neutralisé	
	par de la triéthanolamine "CARBOPOL 940".....	0,40 g
	p.Hydroxybenzoate de méthyle.....	0,5 g
55	Eau.....	qsp 100,00 g

Exemple 2Crème de soins sous forme d'une émulsion Eau-dans-l'Huile

5	Rétinol.....	2,00 g
	1,3,7-triméthylxanthine (caféine)	1,00 g
10	Monostéarate de sorbitan.....	5,00 g
	Cire microcristalline.....	1,00 g
	Huile de vaseline.....	19,00 g
15	Esters d'acides gras en C ₈ -C ₁₀ et d'alcools gras en C ₁₂ -C ₁₈	1,00 g
	Gel de montmorillonite modifiée organiquement et d'huile neutre (triglycérides d'acides caprylique et caprique).....	5,00 g
20	Antioxydant.....	0,10 g
	Propylène glycol.....	3,00 g
	p.Hydroxybenzoate de méthyle.....	0,4 g
25	Eau.....	qsp 100,00 g

Exemple 3Crème de soins sous forme d'une émulsion Eau-dans-l'Huile

	Acide rétinoïque (all trans).....	0,10 g
35	1,3,7-triméthylxanthine (caféine)	2,00 g
	Lanolate de magnésium.....	14,00 g
	Alcool de lanoline.....	3,60 g
40	Myristate d'isopropyle.....	8,00 g
	Huile de paraffine.....	30,00 g
	Perhydrosqualène.....	10,00 g
	Ozokérite.....	4,00 g
45	Antioxydants.....	0,10 g
	p.Hydroxybenzoate de méthyle.....	0,3 g
	Eau.....	qsp 100,00 g

50

55

Exemple 4Crème de soins pour le visage

5	Acide rétinoïque (13-cis).....	0,025 g
	1,3,7-triméthylxanthine (caféine)	3,00 g
	Antioxydants.....	0,10 g
10	Squalène.....	20,00 g
	Myristate d'isopropyle	5,00 g
	Benzoate de sodium.....	3,00 g
15	Sel di-sodique de l'acide éthylène di-amine tétracétique hydraté.....	0,10 g
	CARBOPOL 940.....	0,90 g
20	Stéarate de polyéthylène glycol.....	3,50 g
	Alcool cétylique.....	1,21 g
	Acide stéarique.....	2,50 g
25	Conservateurs.....	0,15 g
	Eau déminéralisée.....	qsp 100,00 g

30 Cette crème appliquée deux fois par jour pendant 6 semaines sur le visage permet un raffermissement de la peau et une diminution des rides notamment du front et du pourtour des yeux.

Exemple 5Dispersion vésiculaire

35	Rétinol.....	0,05 g
	1,3,7-triméthylxanthine (caféine)	1,00 g
40	Polyglycéryl-3 cétyl ether	3,80 g
	Cholestérol.....	3,80 g
	Dicétyl-phosphate.....	0,40 g
	CARBOPOL 940....	0,42 g
45	Mélange de triglycérides d'acides octanoïque et décanoïque.....	15,00 g
	Sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique hydraté.....	0,10 g
50	Soude 1N..... q.s.p. pH = 5	
	Conservateur.....	0,30 g
	Parfum.....	0,60 g
55	Eau.....	qsp 100,00 g

Exemple 6Lotion

5	Acide rétinoïque (all trans)	0,01 g
	1,3,7-triméthylxanthine (caféine)	1,00 g
	Alcool éthylique	20,00 g
10	Propylèneglycol	5,00 g
	Eau	qsp 100,00 g

Exemple 7Gel

15	Rétinol	0,50 g
20	1,3,7-triméthylxanthine (caféine)	1,00 g
	Carbomer (Carbopol 980 de Goodrich)	0,60 g
	Alcool éthylique	20,00 g
25	Polyéthylèneglycol 400	5,00 g
	Glycérine	5,00 g
	Triéthanolamine	0,60 g
30	Eau	qsp 100,00 g

ETUDE DE L'ACTIVITE SYNERGETIQUE

Cette étude a été réalisée en mesurant la perte insensible en eau (PIE).

La mesure de la PIE se fait à l'aide d'un évaporimètre qui est un appareil qui détermine quantitativement une évaporation d'eau, c'est-à-dire un transport d'eau par diffusion, à partir ou vers des surfaces en contact avec l'atmosphère.

Le transport de l'eau par diffusion proche d'une surface (distance inférieure à 1 cm) est déterminée par la loi de FICK :

$$\frac{1}{A} \cdot \frac{dm}{dt} = -D \frac{dp}{dx}$$

où

A = aire de la surface (m²)

m = poids de l'eau transportée (g)

t = temps (en heure)

D = 0,0877 gm⁻¹h⁻¹(1,33.10²Pa)⁻¹ constante relative au coefficient de diffusion

p = pression partielle de la vapeur d'eau dans l'air (1,33.10²Pa)

X = distance à partir de la surface (m)

Cette formule indique que le taux d'évaporation $\frac{dm}{dt}$ est proportionnel au gradient de pression partielle

$\frac{dp}{dx}$ et qu'il peut donc être déterminé par la mesure de ce gradient.

L'évaporimètre emploie une association de deux capteurs. Une petite surface de la peau est délimitée par une capsule cylindrique en téflon. Le but de cette capsule est de protéger la surface de mesure des courants d'air. A deux points A et B, disposés à des distances différentes, est placée une paire de transducteurs, l'un étant un condensateur pour la mesure de l'humidité relative, l'autre une thermistance pour la mesure de la température.

A partir des signaux recueillis par ce transducteur, l'instrument calcule d'abord la pression partielle de la vapeur d'eau aux deux points A et B puis le gradient de pression partielle et finalement le taux d'évaporation

(PIE).

Selon cette méthode de mesure, on a déterminé la PIE de la crème suivante (Placébo) :

5	Perhydrosqualène.....	20,00 g
	Myristate d'isopropyle.....	5,00 g
	Triéthanolamine.....	0,50 g
	Sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique hydraté..	0,10 g
10	CARBOPOL 940.....	0,40 g
	Glycérine.....	3,00 g
	Stéarate de polyéthylène glycol à 20 moles d'oxyde d'éthylène...	1,75 g
15	Mélange de monostéarate de glycéryle et de stéarate de polyéthylèneglycol (50/50).....	0,60 g
	Alcool cétyle.....	0,60 g
	Alcool stéarylique.....	0,60 g
20	Acide stéarique.....	2,50 g
	Antioxydants.....	3,10 g
	Conservateurs.....	0,19 g
25	Fat.....	q.s.p. 100,00 g

Puis l'on a mesuré la PIE de cette même crème contenant 0,5 % de rétinol (crème A), puis la PIE de cette même crème mais contenant 3 % de caféine (crème B) et enfin la PIE de cette même crème contenant une association de 0,5 % de rétinol et 3 % de caféine (crème C).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I suivant :

TABLEAU I

	% Rétinol	% Caféine	PIE
Placébo	0	0	1,3
Crème A	0,5	0	4,1
40 Crème B	0	3	1,4
Crème C	0,5	3	5,4

CONCLUSION :

Effet crème A : 2,8 (4,1-1,3)

Effet crème B : 0,1 (1,4-1,3)

50 Effet crème C : 4,1 (5,4-1,3)

La même étude comparative a été effectuée en utilisant d'une part 0,025 % d'acide rétinoïque (all trans) (crème A') et d'autre part 3 % de caféine (crème B') ainsi que l'association de 0,025 % d'acide rétinoïque et de 3 % de caféine (crème C').

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II suivant :

TABLEAU II

	% Acide rétinoïque (all trans)	% Caféine	PIE
Flacébo	0	0	1,3
Crème A'	0,025	0	6,1
Crème B'	0	3	1,4
Crème C'	0,025	3	6,6

CONCLUSION :

Effet crème A' : 4,8 (6,1-1,3)

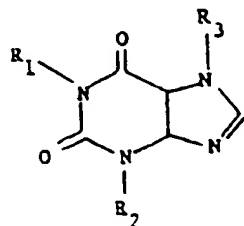
Effet crème B' : 0,1 (1,4-1,3)

Effet crème C' : 5,3 (6,6-1,3)

Comme on peut le constater d'après les tableaux I et II, les crèmes selon l'invention, c'est-à-dire les crèmes C et C' présentent un effet synergétique prononcé puisque la valeur trouvée de PIE est supérieure à la somme des PIE du rétinol et de la caféine d'une part, et de l'acide rétinoïque et de la caféine d'autre part.

Revendications

- Composition cosmétique pour lutter contre le vieillissement de la peau, caractérisée par le fait qu'elle contient en association, dans un véhicule cosmétique approprié pour une application sur la peau, au moins un rétinol et au moins une dialkyl- ou trialkylxanthine.
- Composition cosmétique selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le rétinol est le rétinol, l'acide rétinoïque all trans ou 13-cis, l'acétate de rétinol, le propionate de rétinol ou le palmitate de rétinol.
- Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que la concentration en rétinol est comprise entre 0,00001 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le rétinol est le rétinol et que sa concentration est comprise entre 0,05 et 10 % et de préférence entre 0,25 et 2 % en poids.
- Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le rétinol est l'acide rétinoïque all trans ou 13-cis et que sa concentration est comprise entre 0,001 et 0,3 % et de préférence entre 0,005 et 0,1 %.
- Composition cosmétique selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la dialkyl- ou trialkylxanthine répond à la formule générale suivante :



(I)

dans laquelle :

R₁ et R₃ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₄, R₁ et R₃ ne pouvant toutefois représenter simultanément un atome d'hydrogène, et R₂ représente un radical alkyle en C₁-C₄.

- 5 7. Composition cosmétique selon la revendication 1 ou 6, caractérisée par le fait que la dialkyl- ou trialkylxanthine est choisi dans le groupe constitué par : la 1,3-diméthylxanthine, la 3,7-diméthylxanthine, et la 1,3,7-triméthylxanthine et la 1,7 diméthylxanthine.
- 10 8. Composition cosmétique selon la revendication 1 ou les revendications 6 et 7, caractérisée par le fait que la dialkyl- ou trialkylxanthine est présente à une concentration comprise entre 0,1 et 5 % par rapport au poids total de la composition.
- 15 9. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport entre le rétinol et la dialkyl- ou trialkylxanthine est compris entre 0,00001:5 et 10:0,1.
- 20 10. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une lotion, d'une émulsion, d'un gel anhydre ou hydroalcoolique, d'un gel émulsionné, d'une mousse aérosol ou sous forme de vésicules lipidiques à base de lipides ioniques ou de lipides non ioniques.
- 25 11. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un ingrédient cosmétique choisi parmi : un parfum, un colorant, un agent conservateur, un émollient, une huile de silicone, un antioxydant ou un filtre U.V.
- 30 12. Procédé cosmétique de traitement de la peau d'une personne en vue d'en améliorer son aspect esthétique et d'en retarder son vieillissement caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau, notamment sur la peau du visage, une quantité suffisante d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, à raison de deux applications journalières, pendant une période d'environ 4 à 8 semaines.

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 0651

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (cl. CLS)
A	WPIL / DERWENT, section Ch, semaine 8714, AN=87-097724, Derwent Publications Ltd, Londres, GB; & JP-A-62 045 527 (SHISEIDO K.K.) 27-02-1987 * Résumé *	1-12	A 61 K 7/48
A	WO-A-9 100 726 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) * Exemples 5-6; revendications *	1-12	
A	EP-A-0 379 367 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP.) * Revendications *	1-12	
A	DE-A-1 962 999 (MEYER-HERZOG) * Page 3, paragraphe B *	1-12	
A	DE-A-1 810 705 (CHEMISCHE WERKE ALBERT) * Revendications *	1-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (int. CLS)
			A 61 K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 01-07-1992	Examinateur FISCHER J.P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : article-plain technologique O : divulgation non-écrite P : document prioritaire T : révisé en principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant			

EP 0 FORM (06/01/92) (P.06/92)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.